

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

УО «ВИТЕБСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
ОРДЕНА ДРУЖБЫ НАРОДОВ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

ДОСТИЖЕНИЯ ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ, КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ И ФАРМАЦИИ

Материалы 70-ой научной сессии сотрудников университета

28-29 января 2015 года

УДК 616+615.1+378
ББК 5Я431+52.82я431
Д 70

Редактор:

Профессор, доктор медицинских наук В.П. Дейкало

Заместитель редактора:

доцент, кандидат медицинских наук С.А. Сушков

Редакционный совет:

Профессор В.Я. Бекиш, профессор Г.Н. Бузук, профессор С.Н. Занько,
профессор В.И. Козловский, профессор Н.Ю. Коневалова,
д.п.н. З.С. Кунцевич, д.м.н. Л.М. Немцов, профессор В.П. Подпалов,
профессор М.Г. Сачек, профессор В.М. Семенов,
доцент Ю.В. Алексеенко, доцент С.А. Кабанова,
доцент Л.Е. Криштопов, доцент С.П. Кулик,
доцент Т.Л. Оленская, профессор А.Н. Щапакова, д.м.н. А.В. Фомин.

ISBN 978-985-466-695-2

Представленные в рецензируемом сборнике материалы посвящены проблемам биологии, медицины, фармации, организации здравоохранения, а также вопросам социально-гуманитарных наук, физической культуры и высшей школы. Включены статьи ведущих и молодых ученых ВГМУ и специалистов практического здравоохранения.

УДК 616+615.1+378
ББК 5Я431+52.82я431

ISBN 978-985-466-695-2

© УО “Витебский государственный
медицинский университет”, 2015

ПРЕНАТАЛЬНЫЙ СТРЕСС И АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ У ВЗРОСЛЫХ: ФОКУС НА ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ

Беляева Л.Е., Федченко А.Н.

УО «Витебский государственный медицинский университет»

Актуальность. Широкомасштабные исследования человеческого генома, проводимые в последнее десятилетие, породили ряд вопросов относительно вклада «генетических факторов» в механизмы развития эссенциальной артериальной гипертензии. Выявление некоторых генов-кандидатов, ассоциирующихся со стойким повышением артериального давления, в составе генома лиц с нормальным АД послужило основанием для констатации феномена т.н. «missing heritability» («отсутствующая наследуемость», англ.) [1]. Во многом этот феномен обусловлен действием эпигенетических механизмов: химической модификацией ДНК, химической модификацией белков-гистонов и действием малых «некодирующих» РНК [2]. Итогом этих процессов является изменение характера экспрессии генов [3].

Цель работы – изучить результаты экспериментальных научных исследований, выполненных в последние годы о роли эпигенетических механизмов в процессах активации ренин-ангиотензиновой системы (РАС), играющей ключевую роль в механизмах регуляции артериального давления.

Материал и методы. Стойкое изменение экспрессии генов, продукты которых вовлечены в функционирование РАС, происходит еще антенатально, при влиянии на организм беременных животных неблагоприятных факторов внешней среды. Избыточное действие глюкокортикоидов на плод в этих условиях сопровождается изменением количества м-РНК глюкокортикоидных рецепторов и м-РНК АПФ в почках, а также уменьшением м-РНК 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы (11 β ГСД), фермента, предотвращающего избыточную активацию минералокортикоидных рецепторов плода в условиях увеличения образования глюкокортикоидов. Такие изменения сочетаются с уменьшением степени метилирования ДНК в области 110-го экзона промотора гена, кодирующего глюкокортикоидные рецепторы [4].

Белковое голодание беременных крыс сопровождается гипометилированием ДНК в области промотора гена АПФ-1, увеличением образования микро-РНК, регулирующих процесс трансляции м-РНК АПФ-1, и снижением образования микро-РНК-330, регуливающей трансляцию м-РНК рецепторов 2-го типа к АТII, в клетках мозга потомства. Действие таких эпигенетических механизмов приводит к изменению содержания м-РНК: увеличению – м-РНК ангиотензиногена и АПФ-1 и снижению – м-РНК рецепторов 2-го типа к АТII в указанных клетках [5]. У потомства, матери которых во время беременности получали низкобелковую диету, также сохраняется снижение степени метилирования ДНК в области промотора гена рецептора 1b типа к АТII [6]. Активация локальной РАС выявлена и в легких мышей, родившихся от матерей с экспериментально воспроизводимой гипоксией во время беременности: у такого потомства в клетках легочной ткани увеличено образование ренина и АПФ-2 и снижено образование АПФ-1. Вы-

явленные изменения ассоциируются с уменьшением экспрессии в этих клетках 4-х разновидностей микро-РНК, имеющих непосредственное отношение к процессу трансляции м-РНК ренина, АПФ-1 и АПФ-2, а также рецепторов 1-го типа к АТII [7]. Эти данные свидетельствуют о возможном раннем пренатальном программировании легочной артериальной гипертензии.

При содержании беременных крыс Sprague-Dawley на высокосолевого диеты в кардиомиоцитах их плодов выявлено снижение степени метилирования ДНК в области 5-ти сайтов, относящихся к промоторной части гена рецептора 1b-типа к АТII, что сочетается с увеличением количества этих рецепторов в сердце плодов. Обнаружено, что в миокарде таких плодов гораздо большее количество кардиомиоцитов находится в S-фазе клеточного цикла, причем эти эффекты устраняются назначением беременным крысам лозартана. В целом, в сердце таких плодов, масса которых достоверно превышает массу сердца плодов, матери которых находились на обычной диете, увеличено содержание АТII, в то время как его концентрация в плазме не отличается от контрольной [8]. Эти результаты свидетельствуют о ранней активации локальной РАС в сердце плодов, матери которых потребляют избыточные количества поваренной соли, что существенным образом может нарушать не только процессы органогенеза, но в последующем, при действии неблагоприятных факторов в постнатальном периоде, создавать условия для развития ремоделирования сердца под влиянием повышенных гемодинамических нагрузок. Таким образом, полученные результаты указывают на то, что пренатальное действие на организм неблагоприятных факторов запускает целый ряд эпигенетических механизмов, способствующих активации генерализованной и локальной РАС, причем эта активация может носить стойкий характер, сохраняясь у экспериментальных животных вплоть до наступления половозрелого возраста.

Для направленного изменения эпигенетических механизмов, в т.ч. и регулирующих активность РАС, предлагается использовать различные компоненты «функциональной пищи» и нутрицевтики. В частности, способностью вмешиваться в эпигенетические механизмы обладают -3 полиненасыщенные жирные кислоты. Введение их в рацион питания крыс, родившихся от матерей, получавших во время беременности дексаметазон, предотвращает нарушение метилирования ДНК в области промотора гена 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы (11 β ГСД) и снижение содержания м-РНК 11 β ГСД, а также препятствует увеличению содержания м-РНК Na⁺/K⁺-АТФазы в клетках почек [4].

Выводы. «Эпигенетика» является связующим звеном между фундаментальными науками и важнейшими социальными программами, реализация которых поможет снизить смертность от болезней системы кровообращения и повысить качество жизни населения.

Литература

1. Beyond genome-wide association studies: new strategies for identifying genetic determinants of hypertension / X. Wang, [et al.] // *Curr. Hypertens. Res.* – 2011. – Vol. 13. – P. 442-451.
2. Environmental epigenetics: prospects for studying epigenetic modification of exposure-response relationships / V.K. Cortessis, [et al.] // *Hum. Genet.* – 2012. – Vol. 131. – P. 1565-1589.
3. Goldberg, A.D. Epigenetics: a landscape takes shape / A.D. Goldberg, C.D. Allis, E. Bernstein // *Cell.* – 2007. – Vol. 128. – P. 635-638.
4. Wyrwoll, C.S. Developmental programming of renal glucocorticoid sensitivity and the renin-angiotensin system / C.S. Wyrwoll, P.J. Mark, B.J. Waddell // *Hypertension.* – 2007. – Vol. 50. – P. 579-584.
5. Brain renin-angiotensin system: fetal epigenetic programming by maternal protein restriction during pregnancy / R. Goyal, [et al.] // *Reprod. Sci.* – 2010. – Vol. 17, №3. – P. 227-238.
6. Epigenetic modification of the renin-angiotensin system in the fetal programming of hypertension / I. Bogdarina, [et al.] // *Circ. Res.* – 2007. – Vol. 100. – P. 520-526.
7. Antenatal maternal hypoxic stress: adaptations in fetal lung Renin-Angiotensin system / R. Goyal, [et al.] // *Reprod. Sci.* – 2011. – Vol. 18, № 2. – P. 180-189.
8. High-salt diet during pregnancy and angiotensin-related cardiac changes / Y. Ding, [et al.] // *J. Hypertens.* – 2010. – Vol. 28, №6. – P. 1290-1297.

ОСОБЕННОСТИ ВАРИАбельНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА, ПРОФИЛЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ I СТЕПЕНИ С ПОВЫШЕННОЙ ВАРИАбельНОСТЬЮ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

Журова О.Н.¹, Подпалов В.П.¹, Солодков А.П.²

УО «Витебский государственный медицинский университет»

УО «Витебский государственный педагогический университет имени П.М. Машерова»

Актуальность. Особый интерес в последние годы вызывают исследования, в которых установлена взаимосвязь увеличения вариабельности артериального давления (ВарАД) на протяжении суток с развитием поражения органов мишеней у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) [1]. Так было показано, что у пациентов с повышением ВарАД имеются более выраженное утолщение стенки магистральных сосудов и нарушение функции эндотелия и, как правило, характерно повышение активности симпатического отдела вегетативной нервной системы [2]. Однако до сих пор остается недостаточно изученной взаимосвязь нарушения ВарАД, дисфункции эндотелия с вариабельностью сердечного ритма.

Целью исследования было изучение изменений вариабельности сердечного ритма, артериального давления и функции эндотелия у лиц с АГ I степени мужского пола.

Материал и методы. В соответствии с целью исследования обследовано 57 мужчин в возрасте 35-55 лет. Критериями включения в основную группу АГ I степени были: повышение САД от 140 до 160 мм рт. ст. и/или ДАД от 90 до 100 мм рт. ст. (p=36). Группа практически здоровых лиц была сформирована из полностью обследованных здоровых мужчин соответствующего возраста (p=21).

Длительность заболевания у пациентов группы АГ I степени составила $3,4 \pm 0,4$ года. Различий между контрольной группой и группой АГ I степени по индексу массы тела ($(27,9 \pm 0,15; 29,4 \pm 0,16)$ (p)>0,05) соответственно), курению ($(0,1 \pm 0,02; 0,2 \pm 0,01)$ (p)>0,05) соответственно) выявлено не было.

Регистрация АД и ЧСС в течение суток проводилась аппаратом «ТМ2421» (Япония). ВарСАД и ВарДАД в дневное и ночное время рассчитывали как стандартное отклонение от среднего значения АД. ВарАД считалась нормальной: для САД - 15/15 мм

рт.ст. (день/ночь), для ДАД - 14/12 мм рт.ст. (день/ночь). Пациентов относили к группе повышенной ВарАД при превышении хотя бы одного из четырех показателей выше верхней границы нормы [3]. В зависимости от значений ВарАД пациенты основной группы были разделены на две группы: I группу составили пациенты с нормальной ВарАД (p=24), II группу - с повышенной ВарАД (p=12).

Оценка эндотелий зависимой вазодилатации (ЭЗВД) сосудов предплечья осуществлялась методом импедансной венооклюзионной плетизмографии с проведением пробы на реактивную гиперемии [4].

Суточное мониторирование сердечного ритма и ритмокардиографическое исследование осуществлялось с помощью аппаратно-программного комплекса «ASTROCARD», (Россия).

Среднесуточные показатели ЧСС оценивались по данным суточного мониторирования ЭКГ. Расчет показателей вариабельности ритма сердца (BPC) (анализ параметров временной и частотной областей спектра (SDNN, SDANN, TotP, VLF, LFn, LF, HFn, HF, L/H, %vlf, %LF, %HF, 1C, ПОБА)) производился после автоматического исключения артефактов и аритмий за сутки [25].

Статистическая обработка материалов исследования проводилась при помощи статистических пакетов: Statistica8.0, SPSS 20.

Результаты и обсуждение. По результатам СМАД в контрольной группе повышенная ВарАД выявлена у 4 человек (19,1%), среди пациентов с АГ I степени - 12 (33,3%). Из них у 68,5% повышение вариабельности АД регистрировалось в дневные часы, а у 18,7% - как в дневной, так и в ночной период суток, изолированного повышения ВарАД в ночной период времени не было.

ЭЗВД сосудов предплечья в группах пациентов АГ I с повышенной вариабельностью АД была до-